

**Lokalisation von proteolytischer Aktivität
in entzündlich veränderter Haut
und bei Hauttumoren**

Rosemarie Kudicke

1963

Aus der Klinik für Haut- und Geschlechtskrankheiten der Universität
Frankfurt am Main

(Direktor : Prof. Dr. med. Franz Herrmann)

LOKALISATION VON PROTEOLYTISCHER AKTIVITÄT IN ENTZÜN-
D- LICH VERÄNDERTER HAUT UND BEI HAUTTUMOREN

Inaugural -Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnmedizin
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
zu Frankfurt am Main

vorgelegt von
Rosemarie Kudicke
aus Berlin

Frankfurt am Main 1963

Dekan : Prof. Dr. Joachim Frey
Referent : Prof. Dr. Gerd Klaus Steigleder
Korreferent : Prof. Dr. Wolfgang Rotter
Mündliche Prüfung : 24. Oktober 1963



1. T E I L

Proteolytische Aktivität in entzündliche veränderter Haut

Im folgenden wir die Lokalisation proteolytischer Aktivität (prot. Akt.) in der entzündeten menschlichen Haut besprochen. Die Arbeit setzt eine Untersuchung über die Aminopeptidasenaktivität in der normalen menschlichen Haut fort (23).

Mit der von uns angewandten Reaktion wird proteolytische Aktivität erfaßt, ohne daß eine sichere Trennung möglich wäre, ob es sich um die Aktivität von Exopeptidasen oder Endopeptidasen handelt: Hasegawa und Siegel (12) haben gezeigt, daß Chymotrypsin das von uns verwandte Substrat L-Leucyl- β -Naphthylamid zu spalten vermag. Chymotrypsin ist im Gegensatz zu den Aminopeptidasen nach der heute weithin übernommenen Definition eine Endopeptidase (näheres zur Einteilung proteolytischer Enzyme s. 15). Endopeptidasen spalten Proteine an bestimmten Stellen innerhalb der Kette. Aminopeptidasen sind dagegen definitionsgemäß Exopeptidasen, d.h. sie spalten die Peptidbindung der Aminogruppen, lösen also die Kette des Eiweißmoleküls von diesem Ende her auf. Da Proteasen generell nicht nur auf Säureamidbindungen einwirken, sondern auch Aminosäureester angreifen (15), spalten sie vielleicht auch unnatürliche Substrate wie das unsere. Mit anderen Worten wird möglicherweise über die Peptidasen-Aktivität hinaus auch noch die Aktivität anderer proteolytischer Enzyme durch die von uns verwandte Methode erfaßt (18). Wir entschlossen uns daher, die Bezeichnung Aminopeptidasenaktivität fallen zu lassen zugunsten der Definition: Proteolytischer Aktivität, die im folgenden als prot. Akt. abgekürzt wird.

Theoretisch läßt sich die Aktivität des Chymotrypsins von der der Amino-peptidasen abtrennen. Bestimmte Fluoride, so Diisopropylfluorophosphat, hemmen nämlich die Aktivität des Chymotrypsins und nicht der Leucin-aminopeptidasen, doch tritt eine solche Hemmung bei manchen dem Chymotrypsin in seiner Wirkung entsprechenden Enzymen nicht ein (12). Eine exacte Definition der proteolytischen Enzyme auf Grund des von uns angewandten Verfahrens ist also auch bei Anwendung von Inhibitoren nicht möglich (12).

Das Studium entzündlich veränderter Haut lag nahe, weil die prot. Akt. in der normalen Haut Strukturen auszeichnet, die offenbar funktionell bedeutungsvoll sind (23). Wir durften daher hoffen, Aufschluß über die funktionellen Vorgänge bei den einzelnen Dermatosen zu gewinnen. Vor allem erlaubt dieses Verfahren, ähnlich wie andere Enzymnachweise (22), eine Trennung der Bindegewebszellen des Formenkreises der Histiozyten (Fibrocyt-Fibroblast-Histiozyt (24)) in enzymaktive und enzymnegative Zellen. Die enzymaktiven Zellen finden sich in der normalen Haut ausschließlich unter der Epidermis und um die epidermalen Anhangsgebilde (6, 23), also eben dort, wo das Bindegewebe eine von der übrigen Cutis verschiedene Struktur aufweist.

Das histochemische Verhalten der Prot. Akt. wurde bei Dermatosen, abgesehen von der Wundheilung (11, 20) lediglich von Braun-Falco untersucht. Braun-Falco (5) beschreibt beim Pemphigus vulgaris eine sehr deutliche prot. Akt. der Blasendecke und der Epithelien, welche die Blase seitlich begrenzen. In klinisch normaler Haut waren die Epithelien bei Pemphigus vulgaris durch eine hohe Aktivität ausgezeichnet, in deren Bereich man eine Blasenbildung hätte erwarten dürfen. Bei der akuten Dermatitis (3) war die prot. Akt. dort erheblich gesteigert, wo sich spongiotische Bläschen entwickelten. Beim ausgebildeten Bläschen war der Bläschengrund im Gegensatz zur Basis des Pemphigusblase aktiv. Die Blasendecke reagierte negativ. An verbrannter Meerschweinchenhaut fand Braun-Falco die geschädigte Epidermis stärker aktiv (6, S. 457). Das entzündliche Infiltrat der oberen Cutis war aktiv. Braun-Falco sieht darin einen Hinweis, daß die von ihm beobachteten Veränderungen am subepidermalen Grenzstreifen und im cutanen Bindegewebe durch Proteolyse bedingt seien. Nach Braun-Falco (6, S. 459) reagieren beim Nachweis der prot. Akt. besonders Lymphocyten und Kapillarendothelien. Er setzt die vermehrte Aktivität der Kapillarendothelien in Beziehung zu einer vermehrten Durchlässigkeit der Gefäßwand. Bei der Tbc. cutis luposa fiel Braun-Falco die starke Aktivität der Epitheloidzellen auf (6, S. 459).

M e t h o d e

Das von uns angewandte Verfahren folgt dem Vorschlag von Glenner (11). Aus Kryostatschnitten der zu untersuchenden Haut wurden Fette extrahiert und zwar mittels der Vorbehandlung A oder B.

Vorbehandlung A

Die Kryostatschnitte werden luftgetrocknet und vor der Substratlösung in folgende Lösungen gebracht :

1. Eine Stunde Aceton 4° C
2. Die Schnitte werden luftgetrocknet
3. Die Schnitte werden in der Substratlösung inkubiert.

Vorbehandlung B

Die Schnitte werden luftgetrocknet und vor der Substratlösung in folgende Lösungen gebracht :

1. Eine Stunde Aceton 4° C
2. Lösung 2 Teile Aceton, ein Teil Chloroform, Zimmertemperatur eine Stunde
3. Chloroform Zimmertemperatur 30 min
4. Je 5 min in zwei Bäder Petroläther, Zimmertemperatur
5. 90 % Aceton (10 % aqua dest.) etwa 2 min
6. 80 % Aceton etwa 2 min
7. 70 % Aceton etwa 2 min
8. 50 % Aceton etwa 2 min
9. Fließend Wasser etwa 5 min
10. Spülen in aqua dest.
11. Inkubieren in der Substratlösung, Zimmertemperatur

Substratlösung

Die Substratlösung wurde wie folgt hergestellt :

10 mg L-leucyl- β -naphthylamid (Dajac Laboratories) werden in 10 ccm Phosphatpuffer pH 6, 2 gelöst.

25 mg Garnet GBC (Imperial Chemical Industries National Aniline) werden in 30 ccm aqua dest. gelöst. Diese Lösung wird in die Phosphatpufferlösung filtriert. Die Substratlösung ist fertig zum Gebrauch. Die Farbe der Substratlösung ist orange, sie ist nur 2 bis 2 1/2 Stunden haltbar, dann nimmt sie eine dunkelbraune Farbe an. An der Oberfläche tritt ein ölicher Film auf.

Nach der Inkubation in der Substratlösung werden die Schnitte in je 2 Bädern Salzwasser (8, 5 %) und Veronalpuffer pH 9, 2 gespült. Die Schnitte werden mit einem Glycerin-Gelatine-Gemisch eingedeckt. Die Schnittdicke war 14 μ .

Die Schnitte, die nach dem Verfahren A vorbehandelt wurden, wurden 20 min inkubiert. Die Schnitte, die nach dem Verfahren B vorbehandelt wurden, wurden 75 min inkubiert. Im folgenden Abschnitt werden vor allem die nach dem Verfahren B vorbehandelten Schnitte besprochen, wenn es nicht anders erwähnt ist. Die Vorbehandlung B erweist sich nämlich als die günstigere, vor allem für Kerngegenfärbungen mit Heidenhains Haematoxylin. Die Rotfärbung wird bei der Kerngegenfärbung nicht überdeckt. Zur besseren Orientierung dienten auch Methylenblaufärbungen von zusätzlichen Kryostatschnitten, die von jedem Präparat gemacht wurden.

Material

Wir untersuchten das Gewebe bei folgenden 34 entzündlichen Hautveränderungen (s. Tabelle 1).

Fast alle Gewebstücke wurden in Lokalanästhesie mit Xylocain (0, 5 % und 1 %) entnommen.

T a b e l l e 1

Diagnose	Anzahl der Präparate
Alopecia mucinosa	1
chronische Dermatitis	1
Granuloma anulare	1
Lichen ruber	4
Lichen sklerosus	1
Lipogranulom	1
Lupus vulgaris	1
Lymphocytic infiltration	2
Progressive Sklerodermie	2
Psoriasis	9
psoriasisforme Dermatitis	3
Röntgenulcus	2
Xanthom	1

Tabelle 2, untersuchte Gewebsstücke entzündlicher Haut

Diagnose		Aktivitätsgrad
Alopecia mucinosa	Infiltrat (lymphoreticulär)	3-4
	befallener Follikel	3
	Zellen stellenweise	3
chronische Dermatitis	Stratum corneum (wenn parakeratotisch)	1-2
	Stratum spinosum	1
	Stratum basale	4
	Infiltrat (vorwiegend lymphocytär)	1
	obere Cutis	2-3
Granuloma anulare	Bindegewebsnekrose	3-4
	Infiltrat	2-4

Diagnose		Aktivitätsgrad
Lichen ruber	Stratum corneum Stratum spinosum Stratum basale Infiltrat (lymphoreticulär)	0 Zentrum 0 am Rand 2-4 Zentrum 0 am Rand 3-4 4
Lichen sklerosus	Stratum corneum Stratum spinosum Stratum basale Bindegewebszellen im Ödem Infiltrat lymphohistiocytär Infiltrat histiocytär	0 0-3 0-3 3 0-2 3-4
Lipogranulom		3-4
Lupus vulgaris	Zentrale Nekrose des tuberculoiden Infiltrats Granulom	4 1-4
Lymphocytic infiltration	Infiltrate (lymphocytär)	1-2
Progressive Sklerodermie	obere Cutislagen Infiltrat	2-3 1
Psoriasis	Stratum corneum, parakeratorische Stellen Stratum granulosum (wenn vorhanden) Stratum spinosum Stratum basale Kapillarendothelien Melanophoren	1-3 2 0-1 3-4 3-4 2-3
psoriasisforme Dermatitis	Stratum corneum, wenn parakeratotisch Stratum spinosum Stratum basale obere Cutis (Kapillaren) Infiltrate, Histiocyten Lymphocyten	1-2 1-2 2-4 3-4 3-4 2-3

Diagnose		Aktivitätsgrad
Röntgenulcus	Ulcusrand	0-1
	Knorpel	0
Xanthom	Epidermis	0
	Rand und frischer Xanthomknoten	4
	Zentrum und alter Knoten	0-1

Ergebnisse

Kein von uns erhobener Befund war für eine klinische Hauterkrankung spezifisch. Die Verteilung der Enzymaktivität zeigte jedoch eine Regelmäßigkeit, die für die jeweils vorliegenden pathologischen Gewebsveränderungen charakteristisch waren.

Befunde:

1. Epidermis

a. Hyperkeratosen

Bei Hyperkeratosen war die Epidermis am Rande der Effloreszenz häufig durch eine etwas erhöhte Enzymaktivität ausgezeichnet. Diese war besonders ausgesprochen im Stratum basale und in Höhe des Stratum granulosum. Gelegentlich war die Epidermis auch einheitlich von der Basalschicht bis zur Hornschicht stärker aktiv. Jedoch fehlte in der vollausgebildeten hyperkeratotischen Effloreszenz zuweilen auch jegliche Anfärbung der Oberhaut oberhalb der getönten Basalschicht. Im verbreiterten Stratum granulosum sah man öfters intracelluläre braune Niederschläge.

b. Parakeratosen

In parakeratotischen Abschnitten der Hornschicht war, wie bereits für die Psoriasis beschrieben (13), eine Aktivität der parakeratotischen Hornschicht erkennbar. Diese äußerte sich meist in Niederschlägen eines braunen Materials, manchmal aber auch in einer eindeutig roten Anfärbung der parakeratotischen Hornlagen, die in der Kontrolle fehlte.

c. Atrophie

Gleichmäßig atrophische Haut verhielt sich unterschiedlich. Beim Lichen ruber planus fand sich keine nachweisbare Aktivität in der atrophischen Epidermis. Die Aktivität der Basalschicht ist in der vollentwickelten Papel mit der Basalschicht selbst verloren gegangen. Bei Röntgen-atrophischer Haut war die Epidermis insgesamt durch eine gegenüber der Norm erhöhte Aktivität gekennzeichnet. Bei der unbeschriebenen Sklerodermie war die Epidermis streckenweise sehr deutlich aktiv. Stratum basale und granulosum hoben sich ganz besonders hervor.

2. Epitheliale Anhangsgebilde

a. Ekkrine Schweißdrüsen

Bei Dermatosen, bei denen man mit einer Verlegung des Schweißdrüsenganges rechnen mußte, fanden wir trotz gelegentlicher Erweiterung des Ausführungsganges und trotz erkennbarer Sekretansammlung keine Enzymaktivität im Lumen des Ganges, dagegen enthielt das Lumen der Endstücke reichlich Material, das sehr intensiv rot gefärbt war. Gleichzeitig erschienen die Epithelien der Endstücke entfärbt.

b. Talgdrüsen

Das Verhalten der Talgdrüsen entsprach im wesentlichen dem in normaler Haut, d.h. die Mutterzellen waren aktiv. Bei fehlender Differenzierung der Talgdrüsen waren höchstens die äußeren Zellagen aktiv.

c. Apokrine Drüsen

Sichere pathologische Veränderungen apokriner Drüsen haben wir nicht beobachtet.

d. Haarfollikel

Bei der Alopecia mucinosa (Mucinosi follicularis) waren die befallenen Follikel überwiegend nicht gefärbt. Zuweilen war eine Enzymaktivität in Bereichen erkennbar, in denen es zum schleimigen Zerfall von Follikeln und Talgdrüsenepithelien kam.

3. Cutis

a. Gefäße

Erstaunlicherweise fanden wir auch unter pathologischen Bedingungen nur die Endothelien der Kapillaren deutlich aktiv. Die Endothelien der präkapillären Gefäße zeigten zuweilen eine schwache Aktivität.

b. Glatte Muskeln

Die glatten Muskeln zeigten keine sichere Aktivität.

c. Nerven

Wo Nervenstränge getroffen waren, zeigten diese eine sehr deutliche Aktivität. Allerdings schlug sich der Farbstoff, wie auch in den Nerven normaler Haut (23), meist in Form brauner Granula nieder.

d. Bindegewebszellen

Die Tabelle 2 (S. 7-9) zeigt die von uns beobachtete Aktivität von Bindegewebszellen.

Im Gegensatz zu anderen Autoren fanden wir, daß die Lymphocyten nur eine relativ schwache Aktivität besitzen. Diese ist in ihrem schmalen Plasmasaum bemerkbar. Eine deutliche Aktivität weisen dagegen die Zellen auf, die der Gruppe der Histiocyten und Fibroblasten zuzuordnen sind. Doch wechselt die Aktivität dieser Zellen auch unter pathologischen Bedingungen.

Mit einsetzendem Zelluntergang kann sich die Aktivität des Enzyms noch steigern. In der frischen Nekrose selbst ist die Aktivität sehr stark. Entsprechendes sieht man in vorwiegend histiocytären Granulomen, wie bei dem Granuloma anulare. Beim Xanthom wechselt die Aktivität in den Xanthomzellen. Die zunächst sehr aktiven Zellen werden mit zunehmender

der Verfettung im Zentrum der Granulome inaktiv. Im Infiltrat des Lichen ruber ist eine stärkere Aktivität meist auf bestimmte Zellen beschränkt (Histiocyten). Trotz ähnlichem Aufbau wies die Lymphocytic Infiltration nur eine geringe prot. Akt. auf.

e. Fettgewebe

Bei entzündlichen Prozessen im Fettgewebe kommt es in den histiocytären Granulomen der Steatonekrose zu einer deutlichen Enzymaktivität.

f. Extracelluläres Material

Die Bindegewebsfasern waren mit wenigen Ausnahmen nicht gefärbt. Eine Ausnahme machten, wie bereits bei der Beschreibung der Haarfollikel erwähnt, die perifollikulären Bindegewebslagen im unteren Abschnitt des Haarfollikels, die bei entzündlichen Prozessen mit Degeneration des Haarfollikels oft insgesamt tingiert waren. Das elastotisch veränderte Bindegewebe lichtexponierter Haut zeigte im Gegensatz zu den Befunden von Hasegawa (12) keine Enzymaktivität.

B e s p r e c h u n g

Die Verteilung der prot. Akt. geht offenbar bestimmten Reaktionsabläufen in der Haut parallel und ist nicht für eine Dermatoze spezifisch.

Wie zu erwarten wechseln die Befunde entsprechend den Entwicklungsstadien der morphologischen Veränderungen, doch bedeutet das gleiche morphologische Bild keineswegs immer die gleiche Verteilung und Stärke der Enzymaktivität. Im besonderen trifft diese Tatsache für das Verhalten von cutanen Infiltraten zu. Hyperkeratosen setzen offenbar mit einer gesteigerten Aktivität der gesamten Epidermis ein, die aber dann einem anderen Verteilungsmuster weicht. Die Basalschicht ist ungewöhnlich aktiv, während die darüber gelegene Epidermis sich nicht mehr anfärbt. Im besonderen fehlt nicht selten die Zone leicht verstärkter Aktivität unter der Hornschicht. Auch in der Psoriasis papul, in der eine überstürzte Verhornung als gesichert gilt, ist nur die Basalschicht durch eine nachweisbare prot. Akt. ausgezeichnet, die

darüber gelegenen Epithelien sind ohne Reaktion bis zur parakeratotischen Hornschicht. In dieser war eine prot. Akt. gefunden worden (3, 13). Unsere Befunde bestätigen diese Beobachtung. In einigen Präparaten fand sich eine rötliche Anfärbung der parakeratotischen Hornlagen, neben den früher beschriebenen braunen Niederschlägen, also ein eindeutig positiver Befund.

Die von Braun-Falco (3) beschriebene prot. Akt., die der eigentlichen spongiotischen Bläschenbildung vorausgeht, hat zwei Ursachen :

1. Selten handelt es sich um eine prot. Akt. der Epithelzellen selbst, verbunden mit deren Nekrolyse.
2. Ist diese prot. Akt. in eingewanderten Bindegewebszellen lokalisiert. Diese sind so gelagert, daß sie mit Hilfe ihrer prot. Akt. eine Trennung der Epithelzellen voneinander bewirken können.

Es war bereits bekannt, daß Bindegewebszellen eine unterschiedliche prot. Akt. besitzen (6, 7, 11, 19, 20, 23,). Unsere Befunde sind in Tabelle 2 wiedergegeben. Demnach besitzen neben den Mastzellen die Histiocyten resp. Fibroblasten eine starke prot. Akt. Es wechselt aber das Verhältnis ein und derselben Zellart unter verschiedenen Bedingungen (s. Tabelle 2, Befunde und (23)). Abkömmlinge der Histiocyten wie die Epitheloidzellen haben entsprechend ihren Mutterzellen eine unterschiedliche prot. Akt. Xanthomzellen sind zunächst aktiv, werden dann aber im Zentrum der Knoten inaktiv : vielleicht wird das enzymaktive Protoplasma durch die Fette weitgehend verdrängt. Das Fehlen einer prot. Akt. erlaubt also keine Identifikation der Zellen, vor allem nicht unter pathologischen Bedingungen. Starke Aktivität spricht im Sinne einer histiocytären Herkunft.

2. T E I L

Proteolytische Aktivität in Hauttumoren

Die Lokalisation der Aktivitätsgrade im Nachbargebiet von Tumoren fand das Interesse zahlreicher Untersucher, da zunächst angenommen wurde, daß die jeweilige Aktivität Rückschlüsse auf das Verhalten des Tumors selbst erlaube. Später wurde dann die Aktivität in den umgebenden Infiltraten lediglich in Beziehung zur Art und Ausdehnung der Infiltrate gesetzt (3, 4, 8, 11, 14, 16, 17, 21, 25, 26).

M e t h o d e

Zur Methode siehe Teil 1, alle Angaben beziehen sich auf die Vorbehandlung B.

Material

Wir untersuchten 38 in Tabelle 3 aufgeführte Tumoren.

T a b e l l e 3

Gutartige Tumoren	Praecancerosen	Basaliome	Bösartige Tumoren
4 Lipome 1 lymphadenosis Cutis 5 epidermale Naevi 5 Naevi pigmentosi 2 Talgdrüsennaevi 1 seborrhoische Warze 1 Urticaria pigmentosa	1 aktinische Keratose	12 Basaliome	1 Lungencarcinom 1 Mammacarcinom 1 Melanom 2 Plattenepithelcarcinome 1 Reticulumzell-sarcom

Tabelle 4, untersuchte Gewebsstücke von Tumoren

Gutartige Tumoren

Diagnose		Aktivitätsgrad
Lipom	Plasmasaum der Fettzellen	1-2
Lymphadenosis Cutis benigna	Infiltrat um Hautanhangsgebilde (lymphoreticulär)	3
	Infiltrat der Cutis (Histiocyten, Fibroblasten)	1
epidermaler Naevus	Hornschicht	0
	Keimschicht	0-1
	gewucherte Kapillarendothelien	2-3
	Zellen im Stratum papillare	2-3
Naevus pig- mentosus	gewucherte Epidermis	0-4
	Naevuszellen in der oberen Cutis	2-3
Talgdrüsen- naevus	Epidermis	0
	plasmazelluläres Infiltrat	3
	Talg	0
	Bindegewebe und Talgdrüsen	2-3
Seborrhoische Warze	Hornschicht	0-3
	basale Schichten	1-2
	<u>Praecancerosen</u>	
aktinische Keratose	Stratum corneum	1
	Stratum spinosum	0-1
	Stratum basale	2
	Bindegewebe der oberen Cutis	4
Urticaria pigmentosa	Mastzellen	2-3

Basaliome

Diagnose		Aktivitätsgrad
Basaliom	Tumorgewebe Randzone der Epithelstränge umgebendes Stroma Infiltrat vorwiegend aus Fibroblasten und Mastzellen	0-1 gelegentlich 4 2-4 2-3
	<u>Bösartige Tumoren</u>	
Lungencarcinom	Neoplasma	0
Mammacarcinom	Neoplasma Gang der Milchdrüsen	0 3
Melanom	Neoplasma	0-1
Plattenepithelcarcinom	Neoplasma Stroma	0 2-4
Reticulumzellsarcom	Neoplasma Stroma mit Infiltraten	0 2-3

Ergebnisse

a. Gutartige Tumoren

Die gutartigen epidermalen Tumoren zeigten eine ähnliche Verteilung der prot. Akt wie Epidermisverdichtungen anderer Natur (13). Es fand sich eine deutliche Aktivität der Basalschicht. Die Übergangsschicht reagierte unterschiedlich, oft nur wenig oder überhaupt nicht. In der Hornschicht, besonders in parakeratotischen Hornhautabschnitten, kam es streckenweise zu braunen Niederschlägen, gelegentlich auch zu einer rötlichen Anfärbung. In der epidermisnahe Cutis war oft eine starke Reaktion der Kapillarendothelien und einer Anzahl von Bindegewebszellen in der oberen Cutis bei gleichzeitiger Metachromasie des Papillarkörpers. Bei den gutartigen Tumoren der Anhangsgebilde war fast nur die äußere Epithellage der Tumorstränge gefärbt, so die äußere Zelllage der Talgdrüsenläppchen der Talgdrüsennaevi. Das umgebende Stroma reagierte mehr oder weniger intensiv. Teils waren es Bindegewebszellen, welche sich dort anfärbten, teils war es das gesamte zwischen den Tumorsträngen gelegene Bindegewebe. Ob in der Epidermis gelegene Naevuszellen eine Aktivität besitzen, blieb fraglich. In der oberen Cutis und um die Anhangsgebilde gelegene Naevuszellen waren deutlich aktiv, solche in der tieferen Epidermis jedoch negativ.

b. Praecancerosen

Die Praecancerose war durch eine intensive Reaktion des unter der Epidermis gelegenen Infiltrates gekennzeichnet. Überwiegend lymphocytäre Infiltratabschnitte reagierten schwächer als anders zusammengesetzte. Die Epidermis verhielt sich wie bei den geschilderten gutartigen Tumoren.

c. Basaliome

Die Tumorzellen der Basaliome verhielten sich meist negativ, doch gab es Ausnahmen: bei diesen wiesen einzelne Tumorstränge oder Zellkomplexe eine leichte Aktivität auf. Oft war die begrenzende Zelllage der Tumorstränge stärker aktiv; in dieser waren die Kerne in Palisadenstellung aufgereiht. Fast immer fand sich eine sehr starke Reaktion in dem umgebenden Bindegewebe. Vielfach war dieses insgesamt dunkelrot gefärbt, zuweilen reagierten aber nur große Bindegewebszellen.

d. Bösartige Tumoren

Im Parenchym des Melanoms war keine prot. Akt. erkennbar, nur streckenweise waren Tumorstränge leicht gefärbt. Die Reaktion im Stroma war an einzelne Infiltratzellen gebunden und dann meist nur schwach. Entsprechende Ergebnisse hatten wir bei den übrigen bösartigen Tumoren.

B e s p r e c h u n g

Erlaubt die Lokalisation oder die Stärke der prot. Akt. einen Rückschluß auf die Prognose von Hauttumoren ? Diese Frage muß mit einem Nein beantwortet werden. Weder das Vorhandensein noch das Fehlen der prot. Akt., welche sich mit unserer Methodik erfassen läßt, gestatten Schlüsse auf die Gut- oder Bösartigkeit von Tumoren der Haut.

Gutartige Tumoren lassen eine Aktivität im Parenchym fast völlig vermissen, aber auch hoch maligne Tumoren (Mammacarcinom) zeigen keine prot. Akt. Auch aus der Reaktion des umgebenden Stroma lassen sich keine prognostischen Schlüsse ziehen. Eine starke Stromareaktion ist bei zahlreichen gutartigen Tumoren vorhanden, wie den meisten Basaliomen. Bei anderen fehlt sie, so bei manchen Keratoakanthomen. Bei den von uns geprüften malignen Tumoren ist sie durchweg nur wenig ausgeprägt.

In Übereinstimmung mit früheren Untersuchern (2, 25) finden auch wir, daß in epithelialen Tumoren oft die dem Bindegewebe unmittelbar anliegenden Epithellage, die also der basalen Zelllage der Epidermis entspricht, eine deutliche prot. Akt. aufweist. Doch läßt weder das Vorhandensein, noch das Fehlen einer solchen prot. Akt. Schlüsse auf die Prognose solcher Tumoren zu.

Von den Bindegewebszellen werden möglicherweise die Histiocyten mit zunehmender Entartung negativ. Zur Bestimmung der Herkunft der Bindegewebszellen reicht die von uns angewandte Reaktion nicht aus, da unter pathologischen Bedingungen das histochemische Verhalten der Zelle nicht notwendig der Norm entspricht.

Z u s a m m e n f a s s u n g

Die Lokalisation der proteolytischen Aktivität wurde bei entzündlichen Hautveränderungen und bei gutartigen und bösartigen Hauttumoren beschrieben. Die Ergebnisse sind in den Tabelle zusammengefaßt.

Literaturverzeichnis

- 1 Adams, C.W.M. and N.A. Tuquan : The histochemical demonstration of proteases by a gelatine-silver film substrate. J. Histochem. Cytochem. 9, 473-476 (1961)
- 2 Becker, S.W.: Biology of nevi. Vortrag XII Internat. Kongr. Dermatol. Washington 1962
- 3 Braun-Falco, O.: Histochemische Amino-peptidase-Darstellung in normaler Haut, bei Psoriasis, Dermatitis, Basaliom, spinocellulärem Carcinom und Molluscum sebaceum. Derm. Wschr. 134, 1341-1349 (1957)
- 4 - Über die Histotopographie der Amino-peptidase bei Hauttumoren. Kl. Wschr. 35, 50-51 (1957)
- 5 - Zur Histotopographie der Amino-peptidase bei Pemphigus vulgaris. Derm. Wschr. 135, 93-96 (1957)
- 6 - Die Histochemie der Haut. In : Dermatologie und Venerologie Bd I, 1, S. 366, hrsg. von Gottron und Schönfeld, Stuttgart. Thieme Verlag 1961
- 7 - und K. Salfeld : Leucine aminopeptidase activity in mast cells. Nature 183, 51-52 (1959)
- 8 Burstone, M.S.: Histochemical demonstration of proteolytic activity in human neoplasmas. J. Nat. Canc. Inst. 16, 1149-1161 (1956)
- 9 Dobson, R.L. and M. Griffin : The histochemistry of cutaneous carcinogenesis. J. Invest. Dermat. 39, 597-604 (1962)
- 10 Eder, M. und A. Schauer : Fermenthistochemische und experimentelle Untersuchungen an Gewebsmastzellen. Beitr. path. Anat. und allg. Path. 124, 251-277 (1961)
- 11 Glenner, G.G., M.S. Burstone and D.B. Meyer : A study of aminopeptidase activity in the stroma of neoplastic tissue, with a comparison of histochemical techniques. J. Nat. Canc. Inst. 23, 857-873 (1959)
- 12 Hasegawa, J. and A. Siegel : Hydrolysis of L-Leucyl- β -Naphthylamide by Chymotrypsin. J. Histochem. Cytochem. 10, 766 (1962)

- 13 Herrmann, F., G.K.Steigleder, Y. Kamei und J.H.Kim : Amino-peptidasenaktivität in der psoriatischen Papel. Der psoriatische Hof, Mitteilung I. Derm. Wschr. 146, 603-609 (1962)
- 14 Hess, R.: Localization of a Cathepsin-like and aminopeptidase activity in various solid tumor transplantats. Canc. Res. 20, 940-943 (1960)
- 15 Karlson, K.: Kurzes Lehrbuch der Biochemie, 3.Aufl. Stuttgart. Thieme Verlag 1962
- 16 Monis, B., M.M.Nachlas and A.M.Seligman : Study of aminopeptidase in neoplastic and inflammatory tissues with a new histochemical method. Cancer 12, 601-608 (1959)
- 17 Mottet, N.K.: Histochemical observations on the role of stromal aminopeptidase activity following neoplastic cell invasion. Amer. J. Path. 39. 17-26 (1961)
- 18 O'Connell, W. and R.J.Winzler : Studies on a enzyme in human serum which hydrolyses leucyl- β -naphthylamide. Cancer Res. 23, 78-83 (1963)
- 19 Pearse, A.G.E.: Histochemistry, theoretical and applied, 2 Aufl. Boston, Little Brown and Comp. 1960
- 20 Raekallio, J.: Histochemical studies on vital and postmortem skin wounds. Helsinki 1961
- 21 Rosenholz, M. and L.W. Wattenberg : Morphologic histochemical Aminopeptidase. Studies in autopsy specimens. Arch. of Path. 71, 63-75 (1961)
- 22 Steigleder, G.K. und K. Schultis : Die Bedeutung des Nachweises unspezifischer Esterasen in Bindegewebszellen der Haut. Arch. klin. exp. Derm. 204, 448-456 (1957)
- 23 - , R. Kudicke und Y. Kamei : Die Lokalisation der Aminopeptidasenaktivität in normaler Haut. Arch. klin. exp. Derm. 215, 307-325 (1962)
- 24 - , Neoplastisch wuchernde Zellsysteme in der Cutis, Bd I, 2 der Ergänzungsbände zum Jadassohnschen Handbuch der Haut- u. Geschl. - Kr. Berlin, Göttingen, Heidelberg, Springer, im Druck

- 25 Sylvén, B. and H. Malmgren : Tropical distribution of proteolytic activities in some transplanted mice tumors. *Exper. Cells. Res.* 8 : 7, 575-577 (1955)
- 26 Willighagen, R.G. and H. T. Planteydt : Aminopeptidase activity. in cancer cells. *Nature* 4656, 263-264 (1959)



Abbildung 1 :
Reaktion in psoriatischer Haut. Die Hornschicht und die
Basalschicht der Epidermis sind deutlich gefärbt. Das da-
zwischenliegende Epithel ist auffallend blaß. Deutliche
Reaktion des Infiltrates im Papillarkörper. Vorbehand-
lung B. 30 mal

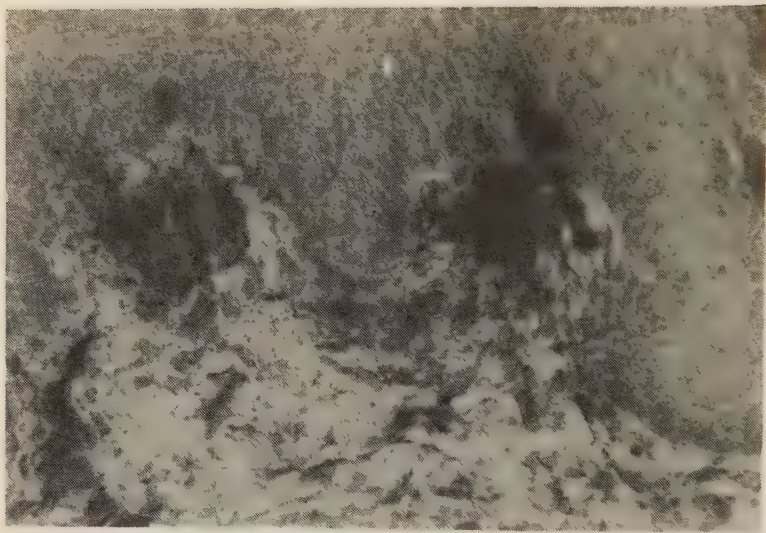


Abbildung 2 :

Die stark positiven Zellen im Papillarkörper bei Psoriasis. Man erkennt, daß die Reaktion auf die Kapillarendothelien und einzelne große Zellen beschränkt ist. Vorbehandlung B. 1000 mal

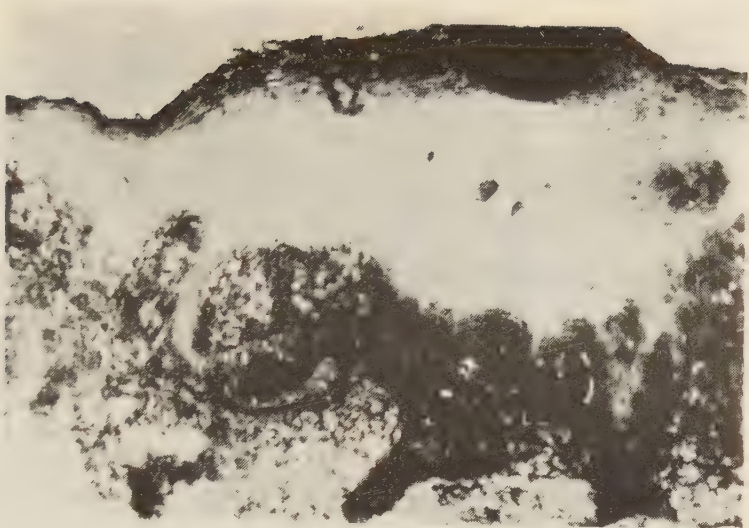


Abbildung 3 :

Lichen ruber planus, Reaktion in der Papel. Man sieht eine sehr deutliche Anfärbung der Hornschicht und des Infiltrates in der oberen Cutis. Die Basalschicht ist teilweise deutlich gefärbt, teilweise fehlt diese Zellage. Die dazwischenliegende Epidermis ist auffallend blaß. Vorbehandlung B. 100 mal

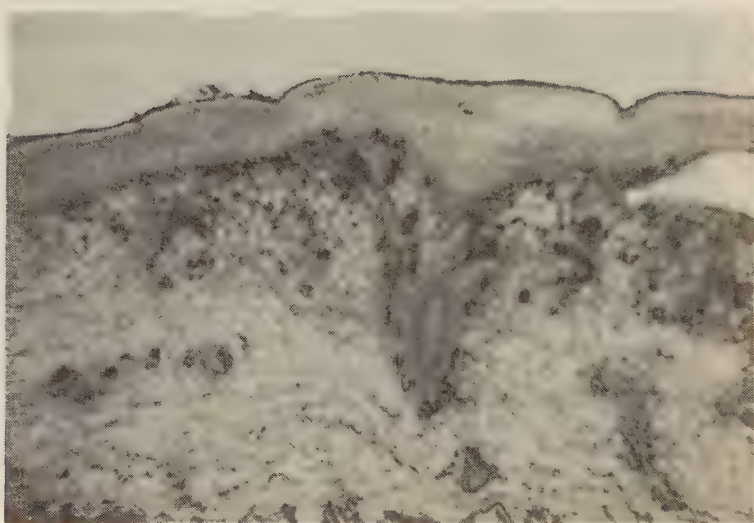


Abbildung 4 :

Lichen sklerosus et atrophicus bullosus. Die Epidermis reagiert schwach, eine gefärbte Schicht ist auf der Hornschicht aufgelagert. Der epidermale Anteil eines Schweißdrüsenausführungsganges ist ausgespart. In dem bandartigen Infiltrat unter der Epidermis reagieren einzelne Zellen sehr stark. Rechts ist die Epidermis blasig abgehoben. Vorbehandlung B. 100 mal

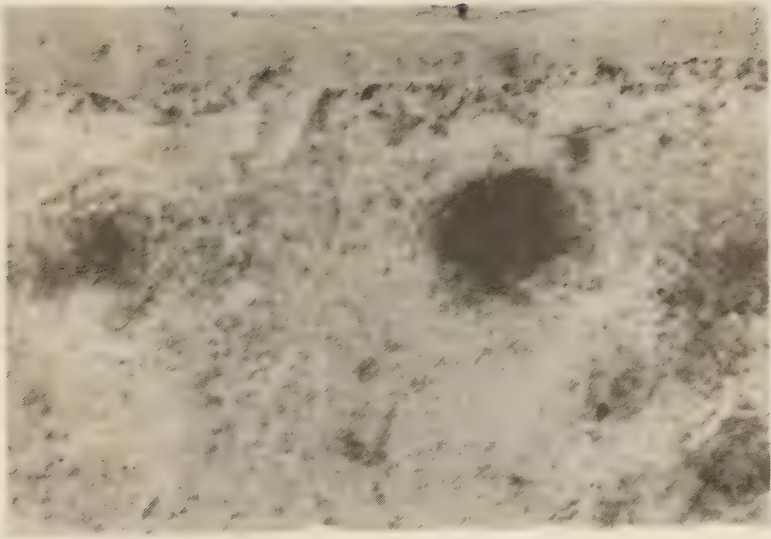


Abbildung 5:
Tuberculosis cutis luposa. Zellkomplexe im Granulom
reagieren stark, möglicherweise im Bereich fröherer
Nekrosen. Vorbehandlung B. 100 mal

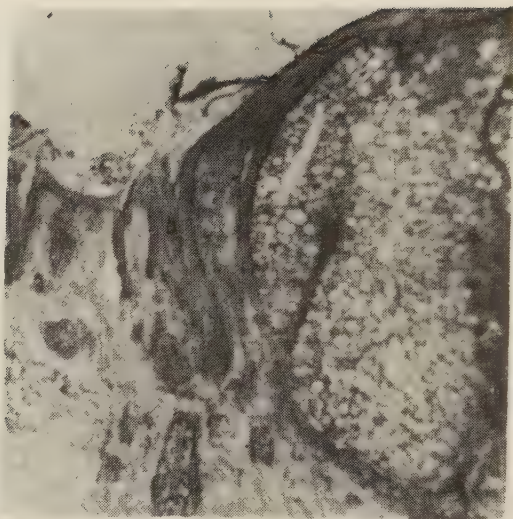


Abbildung 6 :

Rand eines adenoiden cystischen Basalioms. Das Tumorparenchym ist fast nicht gefärbt. Das Stroma reagiert deutlich.

Vorbehandlung B. 30 mal

Herrn Professor Dr. med. G. K. Steigleder danke
ich für die freundliche Überlassung des Themas und
die Beratung bei der Anfertigung dieser Arbeit.

Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, daß ich die der Medizinischen Fakultät Frankfurt/Main zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel

"Lokalisation von proteolytischer Aktivität in entzündlich veränderter Haut und bei Hauttumoren"

in der Universitäts-Hautklinik Frankfurt/Main unter Leitung von Prof. Dr. G.K. Steigleder ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe bisher an keiner in- und ausländischen Medizinischen Fakultät ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht noch die vorliegende Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Frankfurt/Main, den 4.9.1963

Rosemarie Kudicke

Lebenslauf

Am 13. November 1937 wurde ich als Tochter des Dipl.Ing. Ernst Kudicke und seiner Frau Hedwig, geb. Baeye, in Berlin geboren. Im Jahre 1958 legte ich die Reifeprüfung an der Elisabethenschule, Realgymnasium für Mädchen in Frankfurt/Main ab.

Vom Sommersemester 1958 an studierte ich zehn Semester Zahnmedizin an der Johann Wolfgang Goethe-Universität in Frankfurt/Main und beendete dort am 15. Juli 1963 mein Staatsexamen.

Meine akademischen Lehrer waren :

Prof. Dr. Artelt
Prof. Dr. Czerny
Prof. Dr. Dänzer
Prof. Dr. Felix
Prof. Dr. Frey
Prof. Dr. Frick
Prof. Dr. Giersberg
Prof. Dr. Graff
Prof. Dr. Hauser
Prof. Dr. Heinz
Prof. Dr. Herrmann
Prof. Dr. Hübner
Prof. Dr. Jürgens
Prof. Dr. Kleinschmidt
Oberarzt Dr. Koller
Prof. Dr. Kuck
Prof. Dr. Landes

Prof. Dr. Lapp
Prof. Dr. Martin
Prof. Dr. Müser
Prof. Dr. Ortmann
Prof. Dr. von Reckow
Prof. Dr. Ried
Oberarzt Dr. Ristow
Prof. Dr. Róka
Prof. Dr. Rotter
Prof. Dr. Royen
Prof. Dr. Sandritter
Prof. Dr. Starck
Prof. Dr. Steigleder
Oberarzt Dr. Weber
Prof. Dr. Westermann
Prof. Dr. Wezler
Prof. Dr. Wieland

